

**This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

**Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.**

**Defects in the images may include (but are not limited to):**

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

514-814

RECORDED

DEUTSCHES PATENTAMT



Deutsche Kl. 30 h, 2/36

(52)

(10)

(11)

(21)

(22)

(43)

# Offenlegungsschrift 1941 942

Aktenzeichen: P 19 41 942.2

Anmeldetag: 18. August 1969

Offenlegungstag: 4. März 1971

Ausstellungspriorität: —

Unionspriorität

Datum:

Land:

Aktenzeichen:

(30)

(32)

(33)

(31)

17231S-B, B7, /SYL.18-08-69.  
DT-941942. . S10.  
Sylvén B, \*DT-1941942-Q.  
..A61k (04-03-71)...

THERAPEUTIC PYRIMIDINE-DESOXY-NUCLEOSIDES...

Pharmaceutical preparations effective against cancer, neoplastic diseases, anaemia, thrombosis and inanition states, contain pyrimidine-desoxy-nucleosides, or their precursors, esp. desoxy-cytidine or desoxy-thymidine. Suitable precursors include carbamoylaspartic acid, dihydroxrotic acid, orotic acid and uridine. Known cytostatics are pref. added.

B4-B3, B7-D12, B10-A13B, B12-G7, B12-(H1, H2)  
B12-J1, 6

6

clot in blood

circulation

1941942

Jg/H - W-398

15.8.1969

**"Neues pharmazeutisches Mittel"**

Die Erfindung betrifft ein neues pharmazeutisches Mittel, insbesondere zur Behandlung von neoplastischen Erkrankungen, Anämien, Thrombositopenien und Inanitionszuständen.

Neue Entdeckungen auf dem Gebiet der Tumorerkrankungen, insbesondere die Feststellung eines von den Tumorzellen gebildeten Polypeptids, welches die gesunden Organe schädigt und aller Voraussicht nach die Ursache der Cachexie und des Todes der erkrankten Patienten ist, hat dazu geführt, dass neue palliative oder kurative Mittel zur Krebsbekämpfung gesucht werden mussten. Mit den bisher bekannten Mitteln aus der Krebstherapie konnten keine Erfolge erzielt werden. Darüberhinaus besitzen alle bisher bekannten

Chemotherapeutika in der Krebsbekämpfung eine so hohe Toxizität, dass ihre Anwendung weitgehend eingeschränkt ist und selten zum erwünschten Erfolg führt. Aber auch bei der chirurgischen Bekämpfung des Krebses ergibt sich im allgemeinen der Nachteil, dass eine Operation deshalb nicht mehr möglich ist, weil der Allgemeinzustand des Patienten und die Metastasierung einer Operation nicht zulässt.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein Mittel zu finden, welches nicht nur die gesunden Zellen gegen das Polypeptid der Krebszelle schützt, sondern auch die Krebszelle selbst vernichtet, ohne dass die normalen gesunden Zellen in irgendeiner Weise angegriffen oder geschädigt werden. Weiterhin soll die Aufgabe gelöst werden, eine Stimulierung des Knochenmarkes zu erreichen, wodurch die insbesondere bei den Krebserkrankungen auftretenden Cachexiezustände beseitigt werden können.

Die Lösung dieser Aufgabe besteht darin, dass das erfindungsgemäße pharmazeutische Mittel durch einen Gehalt an Pyrimidin-desoxy-nucleosiden bzw. deren Vorstufen (precursors) gekennzeichnet ist.

Vorteilhaft ist das Mittel durch einen Gehalt an Desoxycytidin bzw. Desoxy-thymidin gekennzeichnet.

Der Vorteil der erfindungsgemäßen Mittel liegt vor allem darin, dass es einen körpereigenen Stoff enthält, welcher keine irgendwie geartete Toxizität besitzt. Ferner besitzen die erfindungsgemäßen Mittel die besondere Eigenschaft, dass sie eine stimulierende Wirkung haben. Dies bedeutet, dass sie die Bildung von



das die Zellteilung hemmenden Polypeptids bei Krebserkrankungen vollständig beseitigt oder zumindest wesentlich gemindert werden können. Es wurde darüberhinaus gefunden, dass die erfindungsgemässen Mittel zu einer selektiven Abtötung der Krebszellen und einer Verringerung des Tumorumfanges führen. Ein weiterer Vorteil dieser neuen Mittel besteht darin, dass der Organismus gegen die Toxizität der heute schon bekannten Cytostatika geschützt wird. Dies führt dazu, dass bei Anwendung der erfindungsgemässen Mittel erheblich grössere Dosen dieser bekannten Cytostatika eingesetzt werden können. Die Behandlung dieser Krankheiten wird dadurch noch erheblich erleichtert, dass die erfindungsgemässen Mittel zu einer allgemeinen Kräftigung des Organismus führen. Diese Wirkung ist aber nicht nur auf die vorstehend geschilderten Vorgänge zurückzuführen, sondern es konnte experimentell nachgewiesen werden, dass auch bei gesunden Menschen und Tieren durch die Verabreichung der erfindungsgemässen Mittel eine wesentliche Gewichtszunahme erreicht werden kann.

Es konnte weiterhin festgestellt werden, dass die erfindungsgemässen Mittel bei aplastischen Anämien und Thrombozytopenien verschiedenen Ursprungs zur Heilung führen.

Es hat sich herausgestellt, dass aus der Gruppe der Pyrimidin-desoxy-nucleoside besonders wirksam das Desoxy-cytidin (3 - B - D - 2' - Desoxyribofuranosido-cytosin) und das Desoxy-thymidin (3 - B - D - 2' - Desoxyribofuranosido-thymidin) ist. Auch eine Mischung dieser beiden Mittel führt zu erheblichen therapeutischen Erfolgen.

Von den Vorstufen ( precursors ) sind besonders wirksam Carbamoyl-asparaginsäure, Dihydroorotsäure, Orotsäure und Uridin. Aber auch eine Mischung eines Pyrimidin-desoxynucleosides mit einem oder mehreren der Vorstufen ( precursors ) bringt die erfindungsgemässen Effekte.

An Hand der nachstehenden Beispiele soll die Wirkung der erfindungsgemässen Mittel näher beschrieben werden.

#### Beispiel 1

25 Mäuse erhielten während 30 Tagen jeden Tag 2 mg Desoxycytidin in wässriger Lösung intramuskulär gespritzt. Das mittlere Gewicht der Mäuse betrug vor dem Versuch 24 gr.

Das mittlere Gewicht der Mäuse erhöhte sich während dieses Versuches auf 30 gr. pro Maus.

Alle Mäuse waren gesund und bekamen keinerlei fieberige Erscheinungen. Dabei wurde ausserdem festgestellt, dass die allgemeine Grösse der Mäuse sich während des Versuches erhöht hatte und keinerlei Toxizitätserscheinungen aufgetreten waren. Alle Mäuse waren auch 3 Monate nach Beendigung des Versuches noch am Leben und vollkommen gesund.

#### Beispiel 2

25 Mäuse erhielten täglich 1 mg Desoxycytidin in physiologischer Kochsalzlösung intramuskulär gespritzt. Am dritten Versuchstag wurde jeder Maus intraperitoneal ein ELD ( Ehrlich - Landschütz ) hyperdiploider Ascistumor in einer Dosis von 20 - 40 Mio. Zellen per Maus transplantiert.

Bei allen Mäusen entstand ein Ascistumor. Die Mäuse sind im Moment noch am Leben. Die Tumoren sind im Moment noch nicht operativ entfernt worden.

H

4 Mäuse überlebten den Versuch, wobei der Ascitestumor innerhalb der ersten 10 Versuchstage nach der Transplantation verschwunden war. Die 4 Mäuse überlebten den Versuch um mindestens 30 Tage, ohne wieder einen Tumor zu zeigen. Bei diesen Tieren zeigte sich insbesondere, dass die Zellvermehrung der Krebszellen durch das eingesetzte Desoxycytidin erheblich gehemmt war, sodass sich am Ende des Versuches eine wesentlich kleinere Anzahl Tumorzellen im Körper befanden.

### Beispiel 3

Eine Patientin mit einem Alter von 48 Jahren wurde an einem hochmalignen Ovarial-Karzinom operiert, wobei jedoch das Karzinom schon in der Bauchhöhle generalisiert war. Nach der Operation bekam die Patientin eine sehr ausgedehnte Bestrahlung mit Radio-Kobalt. Nach dieser Behandlung befand sich die Patientin in einem relativ sehr guten Zustand, bis sie etwa 3 Jahre nach der Operation grosse Mengen von Ascitesflüssigkeit entwickelte. Jetzt wurden auch grosse Bauchmetastasen festgestellt. Trotz einer Behandlung mit Cytostatika besserte sich der Zustand der Patientin nicht. Ganz im Gegenteil verschlechterte sich der Zustand der Patientin sehr schnell und sie war moribund. Es konnten nur noch 1,1 Mio. rote Blutkörperchen, 1 500 Leukosyten und 24 000 Thrombocyten gefunden werden.

Zu diesem Zeitpunkt setzte die Behandlung mit dem vorliegenden Mittel ein. Die Patientin erhielt an den ersten 7 Tagen je 1/2 gr Desoxy-cytidin in physiologischer Kochsalzlösung intramuskulär gespritzt. Danach wurde die Dosis auf je 1/2 gr jeden 7. Tag erhöht. Nach 7 Tagen nach Verabreichung der ersten Dosis waren schon 1,1 Mio. rote Blutkörperchen, 1 500 Leukosyten und 24 000 Thrombocyten gefunden worden.



ang stiegen. Innerhalb von 1 Tagen war die gesamte Ascitesflüssigkeit verschwunden und das Körpergewicht der Patientin erhöhte sich um mehrere Kilogramm. Damit verbunden war eine wesentliche Verbesserung des Allgemeinzustandes der Patientin, sodass diese sogar das Bett verlassen konnte. Während der ersten 3 Wochen des Versuches sind auch alle Hautmetastasen verschwunden und die Verbesserung des Allgemeinzustandes der Patientin ging so weit, dass sie das Krankenhaus verlassen konnte und ein normales Leben führen kann.

#### Beispiel 4

Bei einer 45 Jahre alten, früher gesunden Frau wurde ein Ovarial-Tumor festgestellt. Eine Radikaloperation konnte nicht durchgeführt werden, weil Bauch- und Pleurametastasen festgestellt wurden. Die cytologische Untersuchung ergab Metastasen von Adeno-Karzinom, ausgegangen vom rechten Ovarium. Eine Behandlung mit Cytostatika und eine umfangreiche Bestrahlung mit Radio-Kobalt brachte keine Besserung. Die Patientin war in einer schweren Cachexie und hatte schwerste Thrombositopenie aufgrund der Tumorerkrankung und der Behandlung.

Die Patientin erhielt eine Woche lang jeden Tag  $1/2$  gr (entsprechend 9,8 mg pro Kg Körpergewicht) Desoxy-cytidin in physiologischer Kochsalzlösung intramuskulär eingespritzt. Nach 7 Tagen setzte schlagartig eine wesentliche Verbesserung des Allgemeinzustandes und des Blutbildes der Patientin ein. Daraufhin wurde die Dosis auf  $1/2$  gr Desoxy-cytidin jeden zweiten Tag reduziert. Nach Beginn des Versuches konnte festgestellt werden, dass keine Aszites, Hautmetastasen oder Pleurametastasen vorlag.



gefunden, dass nicht nur der grösse Primär-Tumor, sondern auch die vorher feststellbaren Metastasen vollständig verschwunden waren. Die Behandlung wurde durch weitere Gaben von  $1/2$  gr Desoxy-cytidin jeden zweiten Tag fortgesetzt und dauerte 4 Monate. Während dieser Zeit wurde der Patientin auch zweimal in einem Abstand von 1 Monat ein unter dem Handelsnamen Alkeran bekanntes Cytostatikum gespritzt, und zwar einmal in einer Dosis von  $0,8$  mg pro Kg Körpergewicht und einmal in einer Dosis von  $0,9$  mg pro Kg Körpergewicht. Obwohl beide Dosen weit über dem normalerweise verträglichen Quantum liegen, traten keinerlei Nebenwirkungen auf.

In weiteren Versuchen zeigte sich, dass auch die Vorstufen (precursors) eine ähnlich gute Wirkung hatten, wobei jedoch teilweise die Dosis etwas erhöht werden musste. In anderen Fällen wurden die wirksamen Substanzen des neuen pharmazeutischen Mittels in Verbindungen übergeführt, welche vom Körper in die wirksamen Substanzen aufgespalten oder abgebaut werden konnten. Damit liess sich auch eine gewisse Depotwirkung erzielen. Darüberhinaus ist es vorteilhaft, dem Mittel zusätzlich Cytostatika zuzusetzen, deren Menge grösser als die bisher bekannten Dosen sein können.

- 8.) Mittel nach Anspruch 1 bis 7,  
gekennzeichnet durch einen zusätzlichen Gehalt an  
Cytostatika.
- 9.) Mittel nach Anspruch 8,  
dadurch gekennzeichnet, dass die Cytostatika in relativ  
grossem Anteil vorliegen.
- 10.) Mittel nach Anspruch 1 bis 9,  
dadurch gekennzeichnet, dass die Abgabe der wirksamen  
Substanzen an den Körper protrahiert ist.